

## Вопросы клинической офтальмологии

УДК 617.736–003.8–053.9:617.735–007.281–085–008.1–036.8

### Влияние морфометрических особенностей трансудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации макулы на эффективность монотерапии триамцинолоном ацетонидом

Т. Б. Кустрин

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»  
E-mail: laserfilatov@gmail.com

**Актуальность.** Трансудативная отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) является отдельной формой возрастной дегенерации макулы (ВДМ) и составляет примерно 10 % случаев от количества пациентов с экссудативной ВДМ. При естественном течении отслойки пигментного эпителия сетчатки происходят его отрыв, субретинальная неоваскуляризация и атрофия пигментного эпителия сетчатки. Эти изменения сопровождаются значительной необратимой потерей центрального зрения.

**Цель.** Выявить прогностические признаки успешного лечения триамцинолоном ацетонидом пациентов с трансудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации макулы.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 52 пациента (54 глаза) с трансудативной отслойкой ПЭС при возрастной дегенерации макулы, которым проводилось лечение в виде интравитреальных или субтеноновых инъекций триамцинолона ацетонида. Всем пациентам проводилось общеофтальмологическое обследование, включающее визометрию, офтальмоскопию, а также цветное фотографирование глазного дна, длинноволновую фундусграфию, флюоресцентную ангиографию глазного дна, оптическую когерентную томографию макулы.

**Результаты.** В результате проведения кластерного анализа исходной совокупности больных были выделены два класса пациентов с трансудативной отслойкой ПЭС, которые максимально отличались одновременно по значению двух показателей (высота и протяженность отслойки ПЭС). При анализе результатов лечения пациентов с трансудативной отслойкой ПЭС было выявлено, что в 60 % случаев полное прилегание отслойки ПЭС было у пациентов с исходно большими показателями высоты и протяженности отслойки ПЭС против 23,5 % у пациентов с исходно меньшими размерами отслойки ПЭС ( $p=0,01$ ). Применение триамцинолона ацетонида способствует статистически значимому уменьшению размеров высоты и протяженности отслойки ПЭС в двух классах в течение 36 месяцев. При этом средняя острота зрения у пациентов двух классов оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения. В течение 36 месяцев лечения ТА в 13 % случаев (7 глаз) сформировалась субретинальная неоваскулярная мембрана.

**Выводы.** Более крупные трансудативные отслойки ПЭС (большая высота и протяженность отслойки ПЭС) являются благоприятным прогностическим признаком для монотерапии триамцинолоном ацетонидом. Применение триамцинолона ацетонида в 60 % случаев привело к полному прилеганию отслойки ПЭС у пациентов с исходно большими показателями высоты и протяженности трансудативной отслойки ПЭС. Анатомо-морфологические параметры трансудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки не влияют на частоту развития субретинальной неоваскулярной мембраны.

**Ключевые слова:** трансудативная отслойка пигментного эпителия сетчатки, возрастная дегенерация макулы, триамцинолона ацетонид.

**Актуальность.** Транссудативная отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) является отдельной формой возрастной дегенерации макулы (ВДМ) [2] и составляет примерно 10 % случаев от количества пациентов с экссудативной ВДМ. При естественном течении отслойки пигментного эпителия сетчатки происходят его отрыв, субретинальная неоваскуляризация и атрофия пигментного эпителия сетчатки. Эти изменения сопровождаются значительной необратимой потерей центрального зрения.

Патогенез образования отслойки пигментного эпителия при ВДМ до конца не изучен. Однако известно, что развитие отслойки ПЭС обусловлено аномалиями хориокапилляров, снижением силы сцепления между мембраной Бруха и пигментным эпителием, возрастными изменениями структуры мембраны Бруха, повышением содержания липидов и нарушением активного транспорта («насосной» функции) клеток пигментного эпителия [5, 10].

Немаловажную роль в патогенезе образования отслойки ПЭС играет местный воспалительный процесс, который приводит к разрушению анатомической связи между ПЭС и мембраной Бруха при ВДМ [3, 9]. Также предполагалось, что ферменты и цитокины, выделяемые макрофагами и другими клетками при воспалении, приводят к изменениям в мембране Бруха. Это способствует еще большему скоплению макрофагов и стромальных лейкоцитов в патологическом очаге и усилению воспалительной реакции [7, 14].

В связи с этим в мировой литературе активно обсуждается вопрос о разработке новых эффективных методов лечения пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС на фоне ВДМ.

**Цель.** Выявить прогностические признаки успешного лечения триамцинолоном ацетонидом пациентов с транссудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации макулы.

### Материал и методы

Исследование представляло собой проспективное, одноцентровое, сравнительное испытание. Под наблюдением находились 52 пациента (54 глаза) с транссудативной отслойкой ПЭС при возрастной дегенерации макулы, которым проводилось лечение в виде интравитреальных или субтеноновых инъекций триамцинолона ацетонида (ТА).

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование, включающее визометрию, офтальмоскопию, а также цветное фотографирование глазного дна, длинно-волновую фундусграфию, флюоресцентную ангиографию глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулы до лечения и через 36 месяцев после начала лечения. При проведении ОКТ определялись наибольшая высота и наибольшая протяженность отслойки ПЭС.

Показания для проведения повторных инъекций определялись через 3 месяца после предыдущего введения при отсутствии уменьшения отслойки ПЭС по данным ОКТ.

Статистический анализ и построение графиков выполнены в программе Statistica 10, фирмы StatSoft.

Для характеристики групп пациентов проводился расчет среднего арифметического значения (М) и среднеквадратической ошибки (SD). При изучении динамики показателей (остроты зрения, высоты и протяженности отслойки ПЭС) в группах после воздействия использовали дисперсионный анализ для повторных измерений с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана-Кейлса.

Для анализа эффективности лечения в зависимости от величины транссудативной отслойки ПЭС была проведена автоматическая классификация всех пациентов по двум линейным размерам, а именно — по высоте и протяженности отслойки.

### Результаты и их обсуждение

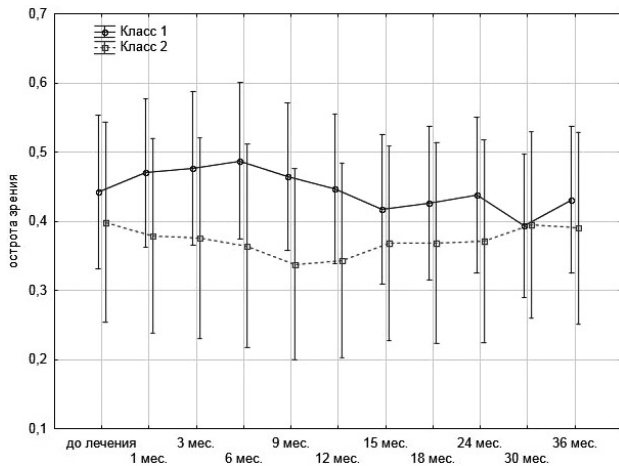
В нашей предыдущей публикации было показано, что эффективность лечения пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС при ВДМ не зависела от пути введения триамцинолона ацетонида [1]. Поэтому все пациенты (52 больных (54 глаза)) были объединены в одну когорту для проведения кластерного анализа. В результате были выделены два класса пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС, максимально отличающихся одновременно по значению двух показателей.

Пациенты первого класса (32 больных (34 глаза)) были с меньшими показателями высоты и протяженности отслойки ПЭС, чем пациенты второго класса (20 больных (20 глаз)). Средняя высота отслойки у пациентов первого класса составила 428 (170) мкм и средняя протяженность 1740 (509) мкм. У пациентов второго класса средняя высота отслойки ПЭС была 602 (231) мкм и протяженность — 2987 (596) мкм. Таким образом, высота и протяженность отслойки пигментного эпителия сетчатки у пациентов первого класса были статистически значимо меньше, чем у больных второго класса ( $p=0,001$ ).

При сравнении эффективности лечения (количество случаев прилегания отслойки ПЭС) в двух классах было отмечено, что на 36-м месяце наблюдения у больных второго класса в 60 % случаев (12 глаз из 20) отмечалось полное прилегание отслойки ПЭС, а у пациентов первого класса — 23,5 % (8 глаз из 34) ( $p=0,01$ ).

У пациентов первого класса на всем протяжении лечения ТА наблюдался рецидив отслойки ПЭС в 5,9 % случаев (2 глаза из 34), а у больных второго класса — в 10 % (2 глаза из 20). Однако статистически значимой разницы в частоте рецидива отслойки ПЭС между классами не отмечалось ( $p=0,6$ ).

До начала лечения средняя острота зрения у пациентов первого класса составляла 0,44 (0,33), у пациентов второго класса — 0,4 (0,3). Разница по остроте зрения между классами была незначимой ( $p=0,6$ ). Через 36 месяцев средняя острота зрения у пациентов первого класса была 0,43 (0,33), а у больных второго класса — 0,39 (0,25). В конце лечения

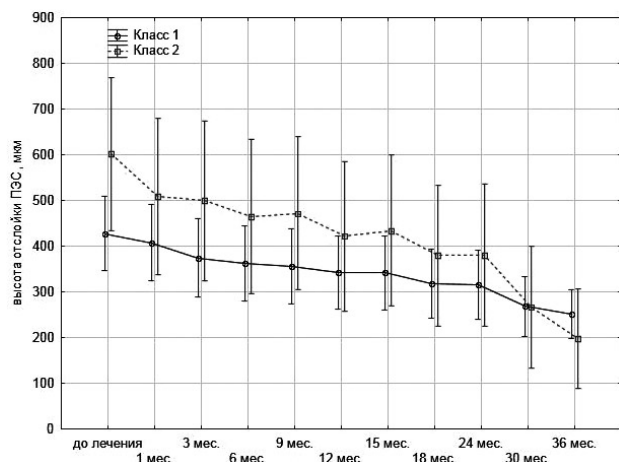


**Рис. 1.** Динамика остроты зрения у пациентов двух классов на фоне применения триамцинолона ацетонида.

статистически значимой разницы по остроте зрения между классами не обнаружено ( $p=0,6$ ). Нужно отметить, что на протяжении всего периода наблюдения средняя острота зрения пациентов двух классов оставалась стабильной (рис. 1).

У больных первого класса исходная средняя высота отслойки ПЭС составляла 428 (170) мкм, а у пациентов второго класса — 602 (231) мкм. Разница между исходными размерами высоты отслойки в двух классах была статистически значимой ( $p=0,001$ ). В конце наблюдения у больных первого класса средняя высота отслойки пигментного эпителия сетчатки составила 251 (127) мкм, у пациентов второго класса — 198 (59) мкм. На этом этапе наблюдения размеры высоты отслойки ПЭС в двух классах статистически не различались ( $p=0,5$ ) (рис. 2).

До начала лечения у пациентов первого класса средней размер протяженности транссудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки со-



**Рис. 2.** Динамика высоты транссудативной отслойки ПЭС у пациентов двух классов.

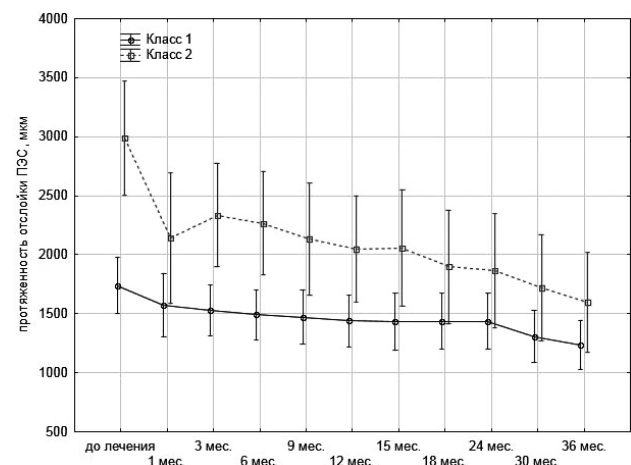
ставлял 1740 (509) мкм. У больных второго класса средний размер протяженности отслойки был 2987 (596) мкм. Исходные размеры протяженности отслойки ПЭС статистически значимо различались между классами ( $p=0,001$ ). Через 36 месяцев у больных первого класса средний размер протяженности транссудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки составил 1233 (440) мкм. У пациентов второго класса средний размер протяженности был 1597 (561) мкм. При проведении сравнения средних размеров протяженности отслойки в двух классах на 36-м месяце наблюдения разница оказалась статистически незначима ( $p=0,2$ ) (рис. 3).

За весь период лечения пациентам первого класса было произведено 5,1 (2,1) введения ТА, что статистически значимо больше, чем больным второго класса (3,5 (1,7) инъекций) ( $p=0,006$ ).

У больных первого класса наблюдалось формирование субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) в 12 % случаев (4 глаза из 34). У пациентов второго класса субретинальная неоваскуляризация развилась в 15 % случаев (3 глаза из 20). В конце наблюдения статистически значимого различия по частоте формирования СНМ между двумя классами не отмечалось ( $p=0,29$ ).

Применение триамцинолона ацетонида у пациентов с транссудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки в 37 % случаев (20 из 54 глаз) отмечалось полное прилегание отслойки ПЭС при сроке наблюдения 36 месяцев. Статистически значимой разницы по частоте прилегания отслойки ПЭС в зависимости от пути введения триамцинолона ацетонида не отмечалось ( $p=0,9$ ). Однако полученный результат лечения не зависел от пути введения триамцинолона ацетонида [1].

Для анализа успешности лечения в зависимости от размеров транссудативной отслойки ПЭС была проведена автоматическая классификация всех пациентов по двум показателям (высоте и протя-



**Рис. 3.** Динамика протяженности транссудативной отслойки ПЭС у пациентов двух классов.

женности отслойки ПЭС). При помощи кластерного анализа были выделены два класса по размеру транссудативной отслойки ПЭС. Таким образом, были выделены два класса пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС, максимально отличающихся одновременно по значению двух показателей. Пациенты второго класса были с большим размером высоты и протяженности отслойки ПЭС, чем пациенты первого класса. При анализе эффективности лечения у пациентов двух классов выявлено, что у больных с первоначально большими показателями высоты и протяженности транссудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки в 60 % случаев наблюдалось полное прилегание отслойки ПЭС против 23,5 % случаев у больных первого класса ( $p=0,01$ ), т.е. более крупные по размеру отслойки ПЭС благоприятны для монотерапии ТА и при этом требуется меньшее количество введений.

Ряд авторов в своих исследованиях также установили немаловажное значение исходного размера отслойки ПЭС при прогнозировании результатов лечения ВДМ. Leitritz M. с соавторами определили, что у пациентов с ВДМ и высотой отслойки ПЭС 600 мкм и более повышается риск формирования отрыва ПЭС после введения бевацизумаба [11]. Эти данные подтверждены в 2010 г. Chan C. с соавт. — у пациентов с ВДМ высота отслойки ПЭС, превышающая 400 мкм, является наиболее значимым фактором в развитии отрыва ПЭС на фоне лечения бевацизумабом [6]. Doguizi S. и Ozdek S. в 2014 г. доказали, что у больных ВДМ с высотой отслойки ПЭС 580 мкм и более чаще всего формируется отрыв ПЭС на фоне лечения ингибиторами ФРЭС [8]. Sarraf D. с соавторами в 2013 г. определили, что высота отслойки ПЭС 550 мкм является фактором высокого риска отрыва ПЭС после интравитреального введения ранибизумаба [13].

Также нужно отметить, что применение триамцинолона ацетонида способствует статистически значимому уменьшению размеров высоты и протяженности отслойки ПЭС в двух классах больных в течение 36 месяцев. При этом средняя острота зрения у пациентов двух классов оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения.

По данным исследовательской группы Мурфилдского глазного госпиталя под руководством А. С. Bird, в группе пациентов с отслойкой ПЭС при ВДМ, которым не проводилось лечение, из 24 случаев в 12,5 % (3 глаза) произошел отрыв ПЭС. У пациентов, получавших лазерное лечение, отрыв ПЭС встречался в 9,5 % случаев (2 глаза из 21). Срок наблюдения составил 18 месяцев [12].

В нашем исследовании при проведении лечения ТА случаев отрыва листка ПЭС выявлено не было.

Barondes M. с соавторами показали, что при длительном наблюдении СНМ развивалась в 45 % случаев (10 глаз) у пациентов с естественным течением отслойки ПЭС, что на 35 % больше, чем в нашем исследовании (95 % ДИ (12,4ч55,6);  $p=0,004$ ). В то же время в рамках данного исследования у пациентов, которым проводилась лазерная коагуляция, СНМ сформировалась в 40 % случаев (8 глаз), что на 25 % больше, чем при использовании триамцинолона ацетонида при данной патологии (95 % ДИ (3,4ч47,5);  $p=0,04$ ) [4].

Нами было установлено, что в течение 36-месячного наблюдения у пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС на фоне лечения ТА в 13 % случаев (7 глаз) сформировалась субретинальная неоваскулярная мембрана. Так, у больных первого класса отмечалось развитие СНМ в 12 % случаев (4 глаза из 34). У пациентов второго класса (больные с большими размерами высоты и протяженности отслойки ПЭС) СНМ сформировалась в 15 % (3 случая из 20). Достоверного отличия в конце наблюдения между двумя классами не было ( $p=0,29$ ).

Следовательно, можно заключить, что формирование субретинальной неоваскулярной мембраны не зависит от пути введения ТА и исходных размеров транссудативной отслойки ПЭС.

### Выводы

Более крупные транссудативные отслойки ПЭС (большая высота и протяженность отслойки ПЭС) являются благоприятным прогностическим признаком для монотерапии триамцинолоном ацетонидом.

Применение триамцинолона ацетонида в 60 % случаев способствовало полному прилеганию отслойки пигментного эпителия сетчатки у пациентов с первоначально большими показателями высоты и протяженности транссудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки.

Используя методы кластерного анализа, были выделены два класса пациентов с транссудативной отслойкой ПЭС, максимально отличающихся одновременно по высоте и протяженности отслойки ПЭС. У пациентов первого класса в среднем высота отслойки составила 428 мкм и протяженность — 1740 мкм; у пациентов второго класса высота отслойки ПЭС в среднем была 602 мкм, а протяженность — 2987 мкм.

Анатомо-морфологические параметры транссудативной отслойки пигментного эпителия сетчатки не влияют на частоту развития субретинальной неоваскулярной мембраны.

**Литература**

1. **Кустрин Т. Б.** Влияние кортикостероидов пролонгированного действия на структурные и функциональные особенности сетчатки у пациентов с трансудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации макулы / Т. Б. Кустрин, И. О. Насинник, А. А. Невская, и др. // Офтальмол. журнал. — 2016. — № 5. — С. 28–34.
2. **Пасечникова Н. В.** Клиническа классификация и тактика ведения больных возрастной макулярной дегенерацией / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмол. журнал. — 2010. — № 2. — С. 38–41.
3. **Anderson D. H.** A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye / D. H. Anderson, R. F. Mullins, G. S. Hageman, et al. // Am J Ophthalmol. — 2002. — Vol. 134. — P. 411–31.
4. **Barondes M. J.** Controlled trial of laser photocoagulation of pigment epithelial detachments in the elderly: 4 year review / M. J. Barondes, S. Pagliarini, I. H. Chisholm et al. // British Journal of Ophthalmol. — 1992. — Vol. 76. — P. 5–7.
5. **Bird A. C.** Dooyne Lecture. Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly; the relevance of Bruch's membrane change / A. C. Bird // Eye. — 1991. — Vol. 5. — P. 1–12.
6. **Chan C. K.** Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections / C. K. Chan, P. Abraham, C. H. Meyer, G. T. Kokame et al. // Retina. — 2010. — Vol. 30. — P. 203–211.
7. **Dastgheib K.** Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration / K. Dastgheib, W. R. Green // Arch Ophthalmol. — 1994. — Vol. 112. — P. 813–8.
8. **Doguizi S.** Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration / S. Doguizi, S. Ozdek // Retina. — 2014. — Vol. 34. — P. 1156–1162.
9. **Hageman G. S.** An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration / G. S. Hageman, P. J. Luthert, N. H. Victor Chong et al. // Prog Retin Eye Res. — 2001. — Vol. 20. — P. 705–732.
10. **Holz F. G.** Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease / F. G. Holz, D. Pauleikhoff, R. Klein et al. // Am J Ophthalmol. — 2004. — Vol. 137. — P. 504–510.
11. **Leitritz M.** Can the risk of retinal pigment epithelium tears after bevacizumab treatment be predicted? An optical coherence tomography study / M. Leitritz, F. Gelissen, W. Inhoffen, M. Voelker // Eye. — 2008. — Vol. 22. — P. 1504–1507.
12. Moorfields macular study group. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: a controlled trial of argon laser photocoagulation / Moorfields macular study group // Br J Ophthalmology. — 1982. — Vol. 66. — P. 1–16.
13. **Sarraf D.** Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy / D. Sarraf, C. Chan, E. Rahimy, P. Abraham // Retina. — 2013. — Vol. 33. — P. 1551–1557.
14. **Seregard S.** Immunohistochemical characterization of surgically removed subfoveal fibrovascular membranes / S. Seregard, P. Alverre, L. Berglin // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 1994. — Vol. 232. — P. 325–9.

**Вплив морфометричних особливостей трансудативного відшарування пігментного епітелію сітківки при віковій дегенерації макули на ефективність монотерапії тріамцінолоном ацетонідом**

Т. Б. Кустрін

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; Одеса (Україна)

**Актуальність.** Трансудативне відшарування ПЕС є окремою формою вікової дегенерації макули (ВДМ) і становить приблизно 10 % випадків від кількості пацієнтів з ексудативною ВДМ. При природному перебігу відшарування ПЕС розвивається його відрив, субретинальна неоваскуляризація та атрофія пігментного епітелію сітківки. Ці зміни супроводжуються незворотною втратою центрального зору.

**Мета.** Виявити прогностичні ознаки успішного лікування тріамцінолоном ацетонідом пацієнтів з трансудативним відшаруванням пігментного епітелію сітківки при віковій дегенерації макули.

**Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 52 пацієнта (54 ока) з трансудативним відшаруванням ПЕС при віковій дегенерації макули, яким проводилось лікування у вигляді інтравітре-

альних або субтенонових ін'єкцій тріамцінолону ацетоніду. Всім пацієнтам проводилося загальноофтальмологічне обстеження, що включало візометрію, офтальмоскопію, а також кольорове фотографування очного дна, флуоресцентну ангіографію очного дна, оптичну когерентну томографію макули.

**Результати.** В результаті проведення кластерного аналізу вихідної сукупності хворих були виділені два класи пацієнтів з трансудативним відшаруванням ПЕС, які максимально відрізнялись одночасно за значенням двох показників (висота та протяжність відшарування ПЕС). При аналізі результатів лікування пацієнтів з трансудативним відшаруванням ПЕС було виявлено, що в 60 % випадків повне прилягання відшарування ПЕС було у пацієнтів з початково ве-

ликими показниками висоти та протяжності відшарування ПЕС проти 23,5 % у пацієнтів з початково меншими розмірами відшарування ПЕС ( $p=0,01$ ). Застосування тріамцинолону ацетоніду сприяє статистично значимому зменшенню розмірів висоти та протяжності відшарування ПЕС в двох класах протягом 36 місяців. При цьому середня гострота зору у пацієнтів двох класів залишалася стабільною протягом всього періоду спостереження. Протягом 36 місяців лікування ТА в 13 % випадків (7 очей) сформувалась субретинальна неоваскулярна мембрана.

**Висновок.** Крупніше трансудативне відшарування ПЕС (велика висота і протяжність відшарування ПЕС) є сприятливою прогностичною ознакою для монотерапії тріамцинолоном ацетонідом. Застосування тріамцинолону ацетоніду в 60 % випадків призвело до повного прилягання відшарування ПЕС у пацієнтів з початково великими показниками висоти і протяжності трансудативного відшарування ПЕС. Анатомо-морфологічні параметри трансудативного відшарування пігментного епітелію сітківки не впливають на частоту розвитку субретинальної неоваскулярної мембрани.

**Ключові слова:** трансудативне відшарування пігментного епітелію сітківки, вікова дегенерація макули, тріамцинолону ацетонід.

Поступила 11.01.2017